



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

PEDRO MIGUEL DA FONSECA SIMÃO

***Cirurgia micrográfica de Mohs no tratamento do carcinoma
espinocelular cutâneo***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA

JUNHO/2023

Cirurgia micrográfica de Mohs no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo

Artigo de revisão

Pedro Miguel da Fonseca Simão¹; Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

² Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, Portugal;

Trabalho final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Dermatologia

Pedro Miguel da Fonseca Simão

pmiguelfsimao@gmail.com

Coimbra, junho de 2023

Índice

Lista de tabelas e figuras.....	3
Lista de abreviaturas.....	4
Resumo.....	5
Abstract	6
1. Introdução.....	7
2. Materiais e métodos.....	10
3. Desenvolvimento.....	11
3.1 Tratamento cirúrgico do carcinoma espinocelular cutâneo.....	11
3.2 Cirurgia micrográfica de Mohs	16
3.2.1 Contexto histórico.....	16
3.2.2 Técnica cirúrgica.....	17
3.2.3 Indicações.....	19
3.2.4 Contraindicações	22
3.2.5 Complicações.....	22
3.2.6 Eficácia e Recorrência	23
3.3 Cirurgia micrográfica de Mohs <i>versus</i> excisão cirúrgica convencional.....	26
3.3.1 Eficácia.....	26
3.3.2 Segurança.....	27
3.3.3 Preservação dos tecidos	28
3.3.4 Custos, relação custo-efetividade e qualidade de vida	29
4. Discussão e conclusão.....	31
Agradecimentos	33
Anexos	34
Referências.....	35

Lista de tabelas e figuras

Tabela 1 – Características clínicas e patológicas que determinam carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) de risco alto ou muito alto.....	13
Tabela 2 – Recomendações quanto à abordagem cirúrgica do carcinoma espinocelular cutâneo (CEC).....	21
Figura 1 – Abordagem terapêutica do carcinoma espinocelular cutâneo (CEC).....	11

Lista de abreviaturas

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BWH – Brigham and Women’s Hospital

CBC – Carcinoma basocelular

CCNM – Cancro cutâneo “não-melanoma”

CEC – Carcinoma espinocelular

CECc – Carcinoma espinocelular cutâneo

CMM – Cirurgia micrográfica de Mohs

EADO – European Association of Dermato-Oncology

ECC – Excisão cirúrgica convencional

HPV – Human papiloma virus

ICER – Razão de custo-efetividade incremental (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

PDEMA – Excisão com avaliação completa das margens periférica e profunda (Peripheral and deep en face margin assessment)

QALYs – Anos de vida ajustados pela qualidade (Quality Adjusted Life Years)

RT – Radioterapia

SCI – The Skin Cancer Index

TS – Terapia sistémica

UICC – Union for International Cancer Control

Resumo

Introdução: O carcinoma espinocelular cutâneo (CECc) é a segunda neoplasia cutânea maligna mais prevalente e que tem apresentado uma incidência global crescente. Geralmente tem um bom prognóstico, mas alguns casos comportam um risco significativo de mortalidade. A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), é uma técnica usada no tratamento de vários tumores cutâneos, entre os quais o CECc, que permite altas taxas de cura e preservação de tecidos saudáveis. Esta revisão tem como objetivos abordar sucintamente a história e os princípios técnicos da CMM, rever as suas indicações e contraindicações, analisar as vantagens e desvantagens da sua aplicação no tratamento do CECc, comparando-a com a excisão cirúrgica convencional (ECC) quanto à eficácia, segurança, preservação dos tecidos saudáveis, custos, relação custo-efetividade e impacto na qualidade de vida dos doentes.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e PubMed, utilizando palavras-chave relacionadas com CECc e CMM para criar uma equação de pesquisa. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, a seleção dos artigos foi efetuada com base na leitura dos respetivos títulos e resumos. Também foram consideradas as *guidelines* internacionais mais atuais sobre o tema.

Desenvolvimento: A escolha do tratamento cirúrgico mais adequado depende da estratificação de risco de cada caso, com base nas características do tumor e do doente. A técnica da CMM evoluiu desde a década de 30 e envolve várias etapas: delimitação e excisão tumoral; resseção de uma camada fina ao longo das margens; mapeamento e processamento dos cortes de congelação e exame microscópico das lâminas. Estas são repetidas até que se obtenham margens negativas. A CMM está indicada nos casos de CECc com características de alto risco, nos casos de excisão incompleta e no tratamento de grupos de doentes específicos, como os imunodeprimidos. Em comparação com a ECC, a CMM apresenta taxas de cura superiores e aparenta ser mais custo-efetiva. Embora ambas as técnicas sejam seguras, a CMM tem um menor impacto estético e funcional e proporciona uma maior satisfação dos doentes.

Discussão e Conclusão: A CMM assegura um menor risco de recorrência, maximiza a preservação da função e estética dos tecidos saudáveis e tem impacto positivo na qualidade de vida dos doentes com CECc. É necessária mais investigação, em especial, ensaios clínicos controlados e randomizados para que se possa definir com maior solidez as indicações do tratamento cirúrgico do CECc.

Palavras-chave: cirurgia micrográfica de Mohs, carcinoma espinocelular cutâneo.

Abstract

Introduction: Cutaneous squamous cell carcinoma is the second most prevalent cutaneous malignant neoplasm and one that has shown an increasing overall incidence. It usually has a good prognosis, but some cases carry a significant risk of mortality. Mohs micrographic surgery, is a technique used in the treatment of various skin tumors, including cutaneous squamous cell carcinoma, that allows high cure rates and preservation of healthy tissues. This review aims to briefly address the history and technical principles of Mohs surgery, review its indications and contraindications, analyze the advantages and disadvantages of its application in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma, comparing it with conventional surgical excision regarding efficacy, safety, preservation of healthy tissues, costs, cost-effectiveness and impact on patient quality of life.

Methods: A literature search was conducted in MEDLINE and PubMed databases, using keywords related to cutaneous squamous cell carcinoma and Mohs surgery to create a search equation. After applying inclusion and exclusion criteria, the articles were selected based on reading the respective titles and abstracts. The most current international guidelines on the subject were also considered.

Body: The choice of the most appropriate surgical treatment depends on the risk stratification of each case, based on tumor and patient characteristics. The Mohs technique has evolved since the 1930s and involves several steps: tumor delimitation and excision; resection of a thin layer along the margins; mapping and processing of the frozen sections and microscopic examination of the slides. These are repeated until negative margins are obtained. Mohs surgery is indicated in cases of cutaneous squamous cell carcinoma with high-risk features, in cases of incomplete excision and in the treatment of specific patient groups such as the immunosuppressed. Compared to conventional surgical excision, Mohs surgery has higher cure rates and appears to be more cost-effective. While both techniques are safe, Mohs surgery has less aesthetic and functional impact and provides greater patient satisfaction.

Discussion and conclusion: Mohs surgery ensures a lower risk of recurrence, maximizes the preservation of function and aesthetics of healthy tissues, and has a positive impact on the quality of life of patients with cutaneous squamous cell carcinoma. Further research is needed, in particular, randomized controlled trials to more solidly define the indications for surgical treatment of cutaneous squamous cell carcinoma.

Keywords: Mohs micrographic surgery, cutaneous squamous cell carcinoma.

1. Introdução

O carcinoma espinocelular cutâneo (CECc) é uma neoplasia da pele que resulta da transformação e proliferação maligna de queratinócitos epidérmicos suprabasais, com envolvimento progressivo da epiderme, derme e estruturas anexas.¹ Esta patologia tanto pode surgir *de novo* em áreas mais expostas à luz solar (cabeça, pescoço e extremidades) como desenvolver-se a partir de lesões cutâneas precursoras, nomeadamente, a doença de Bowen (ou CEC *in situ*) e a queratose actínica.² Estas lesões precursoras são verdadeiros marcadores preditores de risco para CECc, apesar da sua taxa de transformação maligna ser reduzida.^{1,3,4}

Múltiplos fatores estão reconhecidos na génese de CECc, destacando-se a presença de fotótipo baixo, idade avançada, sexo masculino, imunossupressão e a exposição crónica à luz solar (radiação ultravioleta).^{1,3,5} De facto, a exposição crónica à radiação ultravioleta é reconhecida como o principal agente carcinogénico envolvido no desenvolvimento desta patologia.¹ O tabagismo, a infeção por HPV, a exposição ao arsénico e úlceras ou cicatrizes crónicas são outros dos fatores implicados.^{2,3,5} Algumas síndromes hereditárias raras ligadas à fotossensibilidade ou à reparação deficiente do ADN (p.e.: xeroderma pigmentoso, albinismo oculocutâneo) predispõem ao surgimento de múltiplos CECc em doentes jovens.^{2,5}

Nas últimas décadas a sua incidência tem vindo a aumentar globalmente e com uma estimativa de 2,5 milhões de casos por ano, o CECc é atualmente a segunda neoplasia cutânea mais prevalente, após o carcinoma basocelular (CBC).⁶⁻⁸ Estas duas entidades são responsáveis, respetivamente, por cerca de 20% e 80% de todos os casos de cancro cutâneo “não melanoma” (CCNM), que representa um terço de todas as neoplasias malignas diagnosticadas no ser humano.⁷ Estima-se que os indivíduos caucasianos apresentem um risco de 7 a 11% de vir a desenvolver estas lesões em algum momento da vida e que, até ao início da próxima década, a sua incidência na Europa venha a duplicar.¹ Depois do melanoma cutâneo, é a segunda causa de mortalidade por cancro cutâneo e é o principal responsável pela mortalidade por cancro cutâneo em indivíduos com mais de 85 anos de idade.^{1,5} Dada a sua crescente incidência e o seu potencial de morbilidade, o CECc está a tornar-se cada vez mais num problema de saúde pública.⁵

A sua apresentação clínica é variável, consoante o tipo de pele e a localização, tamanho, pigmentação e tempo de evolução das lesões.³ Inicialmente, o CECc pode manifestar-se como lesões indolores em forma de placa, nódulo ou verrucosas, com superfície pigmentada e/ou hiperqueratósica, tipicamente localizadas nas zonas expostas à luz solar.^{2,6,7} Frequentemente, estes tumores sofrem fenómenos de ulceração e, mais tarde, apesar de

maioritariamente apresentarem um comportamento clínico benigno, podem manifestar-se de forma mais agressiva e evoluir para grandes tumores necróticos e infetados, de margens mal definidas, provocando danos significativos e deformidade dos tecidos subjacentes, cartilagem ou osso, com invasão locorregional ou metástases à distância, que se não forem tratados podem levar à morte destes doentes.^{2,7,9}

A maioria dos CECc são identificados pelo exame clínico, enquanto que a dermatoscopia pode ser necessária em casos mais desafiantes.² Para além da avaliação das lesões, nestes doentes o exame objetivo deve incluir a inspeção de toda a superfície do corpo para pesquisa de outras lesões pré-malignas ou malignas desconhecidas. Deve ser completado com palpação ganglionar.⁹⁻¹¹ A avaliação histopatológica é o *gold standard* para o diagnóstico definitivo do CECc.^{3,10} Deste modo, em todos os casos clinicamente suspeitos deve ser realizada uma biópsia incisional ou excisional para estudo e confirmação histopatológica.^{9,11} Esta, preferencialmente, deve incluir a camada reticular da derme. Na presença de fatores de risco ou de suspeita de envolvimento estrutural profundo de tecidos moles, osso, invasão perineural ou de metástases preconiza-se a realização de exames de imagem para estadiamento.⁹ O American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition e o Union for International Cancer Control (UICC) 8th edition são atualmente os principais sistemas para estadiamento TNM.^{3,8} Destaca-se também o sistema Brigham and Women's Hospital (BWH), como alternativa para classificação de tumores (T), não incluindo critérios de estadiamento N ou M.⁶

Com uma taxa de sobrevivência de 90% a 5 anos, os doentes com CECc têm frequentemente um bom prognóstico, com uma taxa de mortalidade entre 2 a 4%.^{6,9} A taxa de recorrência ronda os 3-5%.³ A presença de doença metastática é rara, representando 1,9-2,7% de todos os casos de CECc.⁹

O tratamento do CECc depende do estado de saúde e preferências de cada doente, assim como da localização e das características clínicas e histológicas do tumor, sendo que, na maioria dos CECc, o tratamento cirúrgico é a opção terapêutica de primeira linha.¹¹ A cura das lesões, a redução do risco de metastização ou recorrência e a manutenção funcional e da estética dos tecidos são os objetivos centrais da abordagem terapêutica.¹⁰

A cirurgia micrográfica de Mohs (CMM), é uma técnica cirúrgica utilizada no tratamento de vários tumores cutâneos, entre os quais o CECc. Diferente da excisão cirúrgica convencional com margens cirúrgicas padronizadas (ECC), na CMM o cirurgião assume igualmente o papel de patologista, procedendo à exérese camada a camada, assegurando o controlo histopatológico da totalidade da margem até garantir a remoção completa do tumor.¹¹⁻¹³ Deste modo, a CMM permite diminuir significativamente o risco de recidiva bem como maximizar a preservação dos tecidos saudáveis em torno do tumor.^{9,13,14}

Neste sentido, no presente artigo pretende-se abordar sucintamente a história e os princípios da técnica da CMM, rever as suas indicações e contra-indicações, bem como, analisar as vantagens e desvantagens da sua aplicação no tratamento cirúrgico em doentes com CECc, comparando-a com a técnica de ECC quanto à sua eficácia, segurança, preservação dos tecidos saudáveis, custos, relação custo-efetividade e impacto na qualidade de vida dos doentes.

2. Materiais e métodos

A presente revisão tem por base a pesquisa da literatura mais atual, através da consulta das bases de dados MEDLINE e PubMed, efetuada durante o período entre 1 de setembro de 2022 a 1 de novembro de 2022.

Foram combinados os termos MeSH “Mohs Surgery” e “Carcinoma, Squamous Cell”, com as expressões “Mohs micrographic surgery”, “Mohs surgery”, “skin”, “cutaneous”, “cutaneous squamous cell carcinoma” e “skin squamous cell carcinoma”, para a construção de uma equação de pesquisa precisa, mas que não excluísse publicações mais recentes por ainda não terem termos MeSH atribuídos na linguagem controlada (Anexo 1).

Para a pesquisa foram definidos os seguintes critérios de inclusão: a) publicações sobre cirurgia micrográfica de Mohs e o tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo; b) artigos publicados nos últimos 10 anos (corresponde ao intervalo de tempo em que mais se publicou sobre o tema); c) investigações em humanos; d) artigos em português, inglês ou espanhol (os critérios b, c e d foram empregues diretamente nas bases de dados). Definiu-se como critério de exclusão: publicações cujo texto completo não estava disponível.

No total foram consultadas 51 de 264 publicações encontradas pela equação de pesquisa, após uma seleção que teve por base a avaliação da pertinência da informação presente nos respectivos títulos e resumos, das quais 17 foram utilizadas como referências, cuja a leitura cuidada e análise crítica permitiu completar a presente revisão.

Foram detetadas outras referências presentes nas publicações resultantes da pesquisa, que se mostraram em linha com o tema, tendo sido utilizadas na elaboração do trabalho. Também foram consultadas as *guidelines* mais atuais da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e da European Association of Dermato-Oncology (EADO) sobre o carcinoma espinocelular cutâneo, perfazendo um total de 31 referências.

3. Desenvolvimento

3.1 Tratamento cirúrgico do carcinoma espinocelular cutâneo

O CECc pode ser diferenciado em CECc primário e avançado, de acordo com a extensão da doença. O CECc primário manifesta-se sob a forma de doença localizada não metastática, sendo a apresentação mais frequente da doença. O CECc avançado pode manifestar-se sob a forma de doença localmente avançada (não controlável por cirurgia ou RT curativa) ou metastática (metástases em trânsito, ganglionares ou à distância).^{3,4} A abordagem terapêutica é diferente para cada um destes grupos de tumores (Figura 1).

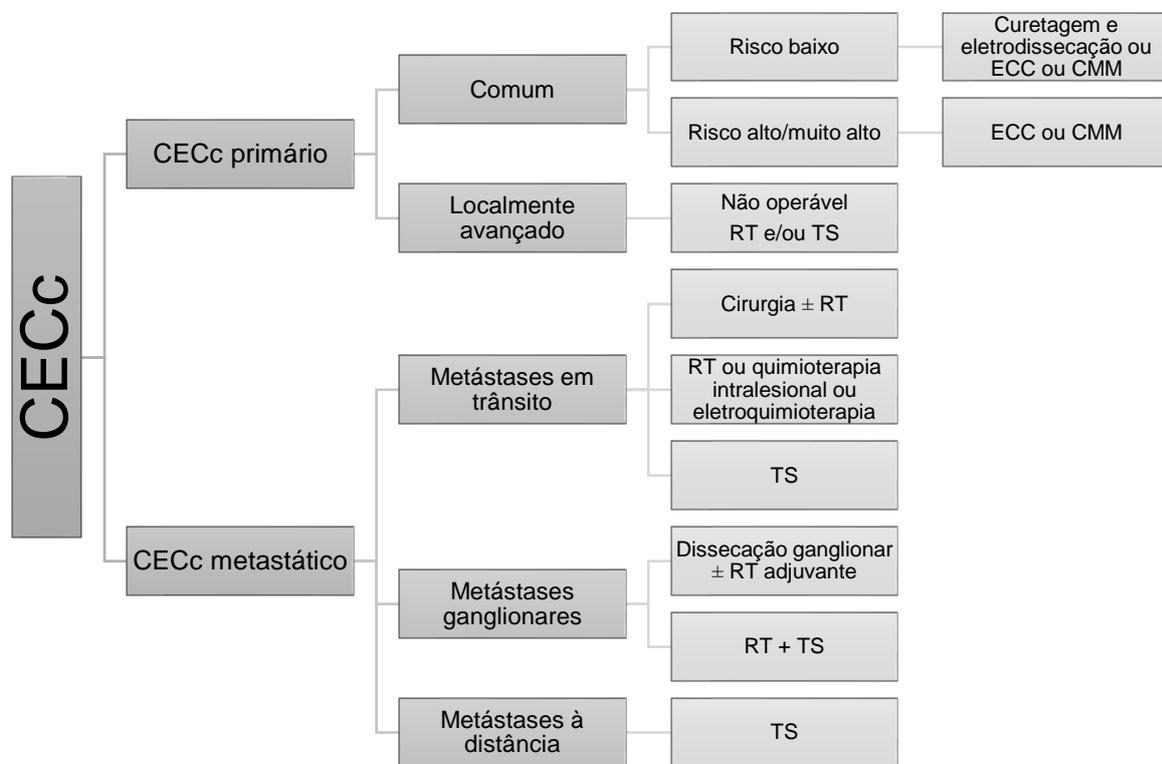


Figura 1 – Abordagem terapêutica do carcinoma espinocelular cutâneo (CECc). RT = radioterapia; TS = terapia sistêmica; ECC = excisão cirúrgica convencional; CMM = cirurgia micrográfica de Mohs. Adaptado de Stratigos *et al.*⁴

O tratamento cirúrgico é considerado como a abordagem de primeira linha do CECc primário, independentemente da faixa etária, localização e dimensões da lesão, por permitir a identificação do tipo histológico do tumor com elevada taxa de resseção completa (resseção R0).^{4,12} É de realçar a importância da resseção completa das lesões primárias, já que qualquer abordagem terapêutica é sempre menos eficaz no tratamento de tumores persistentes ou recorrentes, com aumento do risco de disseminação ganglionar e à distância.¹⁴ Métodos não-

cirúrgicos são considerados como primeira linha de tratamento apenas numa pequena percentagem dos doentes com CECc.⁸

Os objetivos da abordagem cirúrgica são a cura através da resseção completa (R0) do tumor, para redução do risco de recidiva e de metastização, e a máxima preservação dos tecidos saudáveis, com o menor impacto possível em termos da função e estética dos mesmos.^{4,7,8} Quando se prevê não ser possível atingir estes objetivos, outras abordagens terapêuticas, como radioterapia (RT) e terapia sistémica (TS), devem ser consideradas, especialmente na impossibilidade de obter a resseção R0, em tumores irressecáveis ou em doentes que recusem ser operados.^{4,8,9}

A avaliação cuidada dos fatores de risco do doente e as características clínicas e patológicas do tumor permite estratificar as lesões em CECc de risco baixo ou alto, o que facilita a orientação para a abordagem mais adequada de cada doente.^{4,7-9} Na Tab. 1 encontram-se as características que, pelas *guidelines* da NCCN e EADO, determinam CECc de risco alto ou muito alto.

Estabelecido o risco do tumor e na ausência de contra-indicações, a resseção R0 pode ser obtida e confirmada quer por ECC com margens cirúrgicas padronizadas quer por CMM.^{3,4,9} Sempre que se detetar tumor residual nas margens está indicado realizar reexcisão, enquanto for clinicamente exequível. O encerramento da ferida cirúrgica através de retalhos ou enxertos não está indicado enquanto não for obtida uma resseção R0.^{4,9} Devido à baixa taxa de metastização, não está recomendado realizar dissecação ganglionar profilática em doentes com CECc sem envolvimento ganglionar (N0).⁴

A ECC corresponde à excisão cirúrgica do tumor com margens padronizadas, seguida de avaliação histopatológica pós-operatória. Em contraste com a CMM, que permite a avaliação intraoperatória da totalidade das margens, na ECC é feita uma secção da peça cirúrgica através de cortes verticais, que vai permitir a avaliação de apenas cerca de 0,1-1% de toda a superfície marginal da lesão.^{6,14}

A curetagem e eletrodissecação, a ECC e a CMM são métodos eficazes no tratamento do CECc de risco baixo. De facto, a NCCN recomenda essas três opções para a abordagem cirúrgica destes tumores: 1) curetagem e eletrodissecação ou 2) ECC com margens cirúrgicas de 4-6 mm e avaliação de margens pós-operatória ou 3) CMM (ou outras formas de excisão com avaliação completa de margens).⁹ Por outro lado, as *guidelines* da EADO recomendam a ECC com margens cirúrgicas de 5 mm e avaliação de margens pós-operatória.⁴

Relativamente à abordagem cirúrgica do CECc de risco alto/muito alto, a NCCN recomenda duas opções: 1) CMM (ou outras formas de excisão com avaliação completa de

margens) ou 2) ECC com margens cirúrgicas alargadas e avaliação de margens pós-operatória.⁹ As guidelines da EADO também recomendam estes dois métodos, com a indicação de que a ECC requer margens cirúrgicas entre 6 a 10 mm.⁴ Neste grupo de risco, a abordagem cirúrgica pode ocasionalmente ser combinada com RT adjuvante, mediante avaliação multidisciplinar.⁹

Tabela 1 – Características clínicas e patológicas que determinam carcinoma espinocelular cutâneo (CECc) de risco alto ou muito alto.

	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁹	European Association of Dermato-Oncology (EADO) ^{3,4}
Características clínicas		
Diâmetro	> 20 mm e < 40 mm, no tronco ou extremidades > 40 mm, qualquer localização*	> 20 mm
Localização	Cabeça, pescoço, mãos, pés, região pré-tibial ou ano genital, qualquer diâmetro	Região temporal, pavilhão auricular, lábios
Áreas expostas a radiação prévia ou inflamação crónica	Sim	
Tumor de crescimento rápido	Sim	
Bordos	Mal definidos	
Recorrência	Tumor recorrente	
Imunossupressão	Sim	Sim
Sintomas neurológicos	Sim	
Características patológicas		
Diferenciação histológica	Pobre*	Pobre
Subtipos histológicos	Acantolítico, adenoescamoso e metaplásico Desmoplásico*	Desmoplásico
Invasão perineural	Sim Células tumorais dentro da bainha nervosa de um nervo profundo à derme ou dimensão $\geq 0,1$ mm*	Microscópica, sintomática ou radiológica
Invasão linfovascular	Sim*	
Profundidade de invasão	> 6 mm ou invasão para além da gordura subcutânea*	> 6 mm ou invasão para além da gordura subcutânea
Erosão óssea		Sim

*A NCCN estratifica as lesões em CECc de risco muito alto sempre que se identificam uma ou mais destas características assinaladas.

Na prática clínica, a curetagem e eletrodissecação é uma opção rápida e eficaz no tratamento de casos selecionados de CECc.^{4,9} No entanto, a eficácia desta técnica é dependente do operador e não permite a avaliação histopatológica da superfície marginal, pelo que se reserva a sua utilização para CECc de risco baixo de pequenas dimensões (<10

mm).⁹ Deve-se considerar outros métodos cirúrgicos na presença de lesões em áreas com pelos terminais (couro cabeludo, barba, região púbica e axilar), lesões com extensão ao tecido celular subcutâneo ou de características histológicas de risco alto.^{4,6,9} A curetagem e eletrodissecação pode ser ponderada como opção alternativa no tratamento de CECc de risco alto em doentes com comorbilidades que dificultem a abordagem com ECC ou CMM.⁹

A ECC é uma opção de primeira linha para o tratamento cirúrgico do CECc de risco baixo, sendo também a primeira linha no tratamento cirúrgico do CECc de risco alto/muito alto quando métodos como a CMM não estão disponíveis ou em doentes não candidatos a CMM.^{4,8-10} Na abordagem do CECc de risco alto com ECC, lesões com diâmetro <20 mm e ≥20 mm requerem margens de pelo menos 4 mm e 6 mm, respetivamente. Na abordagem do CECc de risco alto com ECC, as margens cirúrgicas devem ser alargadas, não sendo adequado definir margens fixas devido à considerável variabilidade clínica associada a este grupo de tumores. Nestes casos, as margens devem ser definidas consoante a avaliação de fatores de risco e das características do doente e do tumor. Independentemente do risco do tumor, quando são obtidas margens positivas, a ECC é também uma opção válida para re-excisão, se clinicamente exequível, quando métodos como a CMM não estão disponíveis.^{4,9}

A CMM é uma opção de primeira linha para o tratamento cirúrgico do CECc de risco baixo, mas principalmente de risco alto ou muito alto.^{4,8-11,15} A CMM é também uma opção de primeira linha quando são obtidas margens positivas após excisão, independentemente do risco do tumor. Se forem obtidas margens positivas após segunda linha de tratamento e não for possível realizar nova excisão, a realização de RT e TS deve ser considerada em avaliação multidisciplinar.⁹ Como alternativa à CMM, outras formas de cirurgia micrográfica são aceitáveis desde que assegurem uma avaliação microscópica minuciosa das margens profunda e periférica após a excisão tumoral.^{4,9}

Relativamente ao CECc avançado, no decorrer do processo de decisão terapêutica está recomendada a avaliação da viabilidade de abordagem cirúrgica por uma equipa multidisciplinar. Métodos de tratamento não-cirúrgico devem ser sempre considerados para tumores que não sejam passíveis de cirurgia.^{4,9}

A cirurgia com RT adjuvante pode ser usada na abordagem de metástases em trânsito, caso o número, dimensão e localização das mesmas não sejam um entrave à realização da excisão cirúrgica. As alternativas à excisão cirúrgica incluem a RT, quimioterapia intralesional, eletroquimioterapia ou TS com imunoterapia, quimioterapia ou inibidores do EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).⁴

Quanto à abordagem do CECc com metastização locorregional (metástases ganglionares), a excisão do tumor primário e dissecação ganglionar é a abordagem de eleição para todos os doentes candidatos à cirurgia.^{4,6,9,10} O grau de extensão da dissecação ganglionar

deve ser discutido com equipa multidisciplinar, tendo em conta o número, dimensão e localização dos gânglios afetados.^{4,9} Após a cirurgia, a avaliação patológica das lesões primária e ganglionar é determinante na escolha da terapia adjuvante. A RT adjuvante está recomendada para todos os doentes submetidos a cirurgia por metástases ganglionares de CECc da cabeça e pescoço, estando associada a um aumento da sobrevida total.^{9,10} Em casos com extensão extracapsular ou excisão incompleta de gânglio deve ser considerada RT adjuvante combinada com TS.⁹ O tratamento de metástases da parótida requer no mínimo parotidectomia superficial com dissecação cervical ipsilateral.^{4,9,10}

3.2 Cirurgia micrográfica de Mohs

3.2.1 Contexto histórico

A origem da CMM remonta à década de 30 do século XX quando, o ainda estudante, Frederick E. Mohs concebeu pela primeira vez a ideia do controlo microscópico completo das margens cirúrgicas, enquanto trabalhava com modelos animais.¹² A técnica pioneira descrita por Mohs, inicialmente batizada como *quimiocirurgia*, compreendia a aplicação *in vivo* de um fixador químico, previamente à excisão das lesões cutâneas, permitindo preservar as características histopatológicas dos tumores para a observação microscópica.^{12,14} O cloreto de zinco era utilizado como agente fixador, destacando-se por uma excelente capacidade de preservar a arquitetura histológica, permitir uma aplicação controlada e baixa toxicidade.¹² Em 1936, Mohs começou a tratar os primeiros doentes com a *quimiocirurgia*.¹² O processo tinha início no dia anterior à cirurgia, em que se procedia a aplicação *in vivo* de cloreto de zinco a 20% sob a lesão, deixando atuar durante a noite para fixação dos tecidos. No dia seguinte, o tumor era removido com margens mínimas. A peça cirúrgica previamente fixada era depois mapeada, seccionada e preparada em lâminas, permitindo o exame microscópico das margens periférica e profunda. O processo era repetido até que as margens estivessem livres de células tumorais, o que podia implicar que o processo levasse vários dias até estar terminado.¹²⁻¹⁴ Na maioria dos casos, a cicatrização era feita por segunda intenção, salvo raras exceções.¹² Embora os resultados estéticos fossem bastante favoráveis, o processo era demorado e condicionava desconforto significativo nos doentes.^{13,14} Foi só em 1941 que Mohs publicou pela primeira vez os resultados sobre a *quimiocirurgia*, reportando taxas de cura de 93% em 440 tumores cutâneos tratados com este método.¹²

Durante as décadas de 60 e 70, surge uma nova abordagem da técnica, que resulta dos trabalhos de Mohs, Theodore Tromovitch e Samuel Stegman, passando a ser realizado um processamento de tecido a fresco, sem a necessidade de fixação com cloreto de zinco.¹²⁻¹⁴ Esta abordagem oferece vantagens significativas em relação à *quimiocirurgia*, eliminando o desconforto provocado pela fixação com cloreto de zinco, acelerando o processamento da peça, permitindo tratar mais doentes mais rapidamente, e mantendo taxas de cura a 5 anos próximas dos 100%.^{12,13} Esta foi a principal alteração que veio introduz a forma como a CMM é realizada hoje em dia.

Em 1985, a técnica passa a designar-se formalmente como “cirurgia micrográfica de Mohs”¹² e, atualmente, apesar das alterações da técnica original, permanece como uma opção válida na abordagem cirúrgica de neoplasias cutâneas com taxa de cura muito elevada.¹³

3.2.2 Técnica cirúrgica

A CMM é uma técnica de excisão com avaliação completa das margens periférica e profunda (PDEMA - *peripheral and deep en face margin assessment*), que permite a observação e avaliação histológica de alta qualidade de toda a superfície marginal do tecido excisado.^{9,13,14,16,17} Existem outras formas de PDEMA como, por exemplo, a técnica de torta de Tübingen e técnica de *muffin*, sendo que a CMM é a forma de PDEMA mais frequentemente usada.^{9,14} Tanto a CMM como as outras variantes são consideradas como PDEMA por apresentarem as seguintes características:^{9,12,14,16,17}

- a) Toda a superfície marginal da peça cirúrgica, incluindo a totalidade das margens periférica e profunda, é examinada ao microscópico para verificar a presença de tumor residual;
- b) Toda a peça cirúrgica é mapeada e orientada, de maneira a permitir encontrar com precisão o tumor residual e proceder à sua excisão;
- c) Toda a superfície marginal do tumor residual excisado é mapeada, orientada e examinada da mesma forma. O processo é repetido até que não se detete tumor residual nas margens ou não seja anatomicamente exequível avançar com a cirurgia;
- d) Todas as etapas são completadas num intervalo de tempo curto o suficiente para garantir que não haja alterações significativas da forma e tamanho ao nível do leito cirúrgico, o que reduziria a precisão do procedimento.

A técnica cirúrgica incorpora 6 etapas principais:

1) **Delimitação do tumor e da respetiva margem periférica** - antes da anestesia local e de qualquer incisão é fundamental delimitar todo o tumor visível ou o local da biópsia com ajuda de uma caneta marcadora.^{12,13} Da mesma maneira, delimita-se a margem periférica, com 1 a 2 mm em redor do tumor visível, juntamente com vários pontos de referência, por norma colocadas nas posições das 12, 3, 6 e 9 horas.^{13,14} Complementarmente deve ser feito o registo das dimensões e registo fotográfico.¹² Mais tarde, estas marcações serão úteis para orientar o cirurgião caso se detete tumor residual ao exame microscópico.¹⁷

2) **Excisão do tumor visível** - após assepsia e anestesia local, feita com cuidado para não alterar as marcações, com a ajuda de um bisturi, sendo que o cirurgião pode optar por utilizar uma cureta que consegue delimitar melhor as lesões da pele saudável, com menor necessidade de novos ciclos de CMM, embora esta abordagem possa aumentar o tamanho do defeito cirúrgico.^{12,13,18}

3) **Ressecção da primeira camada de tecido ao longo das margens** - uma camada fina é cuidadosamente removida até à profundidade necessária e em redor ao tumor, tendo em conta as marcações realizadas. A margem delimitada é removida através de uma incisão em

bisel na pele com a lâmina do bisturi orientada num ângulo de 45° em relação à lesão.^{12-14,17} Esta orientação da lâmina permite obter uma amostra plana, em forma de disco, o que vai facilitar o alinhamento adequado da margem periférica com o plano da margem profunda, durante o processamento do tecido, que por sua vez vai garantir que a totalidade da superfície marginal é incorporada em cortes de congelação horizontais.^{13,14} Após a resseção e hemóstase, é feito um curativo provisório e o doente aguarda na mesma sala ou outra mais confortável, enquanto o cirurgião conclui as próximas etapas do procedimento.¹³ Como a duração é variável, geralmente entre 30 minutos a 2 horas, pode ser adequado reforçar a anestesia.^{12,14}

4) **Preparação e mapeamento da amostra** - esta deve ser transportada para sala de preparação com o cuidado de manter a orientação anatómica dos tecidos.¹³ Na sala de preparação, a amostra é “achatada” através de pequenos cortes paralelos à epiderme e cortada em pequenos fragmentos, conforme necessário.¹²⁻¹⁴ Cada fragmento é numerado e os seus bordos são marcados com corantes diferentes, garantido a sua correta orientação.^{13,18} Nesta etapa, o cirurgião desenha um mapa bidimensional da amostra e dos fragmentos, com os mesmos pontos de referência e corantes, onde se documenta a identificação do doente e do cirurgião, a data da intervenção, a localização e o tipo do tumor e as características específicas da amostra (por exemplo, a presença de cartilagem ou osso).^{12,13} Este mapa, ao correlacionar a ferida cirúrgica com a peça cirúrgica e as respetivas lâminas, é uma ferramenta crucial para dirigir a excisão de tumor residual com elevado grau de precisão.¹²⁻¹⁴

5) **Processamento para realização dos cortes de congelação** – recorrendo a um criostato a amostra é congelada e, em seguida, o bloco de tecido congelado é colocado num micrótomo, onde é submetido a vários cortes de congelação que são depois colocados nas lâminas e corados com hematoxilina e eosina. Estes cortes de congelação são horizontais à margem cirúrgica, permitindo a visualização completa das margens e a orientação precisa do tecido.¹²⁻¹⁴

6) **Exame microscópico das lâminas** – realizado pelo próprio cirurgião, que vai avaliar a totalidade das margens periférica e profunda, para verificar a existência ou não de tumor residual. Qualquer margem positiva deve ser documentada no mapa da cirurgia, assim como outras alterações histológicas que sejam detetadas como, por exemplo, invasão perineural ou linfovascular.^{12,17}

Caso as margens sejam positivas, procede-se à realização de um novo ciclo de CMM, com excisão do tumor residual e de uma nova margem, desta vez apenas ao seu redor, com 1 a 2 mm, e, em seguida, repetem-se as etapas 4, 5 e 6. Todo o processo é repetido até que as margens sejam negativas ou não seja possível avançar com um novo ciclo de CMM.¹²⁻¹⁴

Confirmada a ausência de tumor residual nas margens, é feito um registo fotográfico e medição da ferida cirúrgica e, por norma, a sua reconstrução é feita no próprio dia.¹² O cirurgião poderá optar por várias estratégias de reconstrução cirúrgica, consoante a extensão da cirurgia, as características do tumor e do doente e a estética dos tecidos.^{14,17,18}

3.2.3 Indicações

As características clínicas do tumor, como as dimensões e localização, e as características patológicas, como o subtipo histológico e a invasão de outras estruturas, e as características dos próprios doentes vão determinar quando existe indicação para a realização da CMM.^{10,13}

Apesar de ser adequada para o CECc de risco alto independentemente da sua localização, a CMM assume um papel de enorme relevância nas lesões que surgem na “área H”, que compreende a região central da face (incluindo sobrancelhas, pálpebras, região temporal e periauricular, ouvidos, nariz, lábios e queixo), mãos, pés, unhas, tornozelos, região anogenital, aréolas e mamilos. Estas zonas corporais são onde o CECc tende a manifestar um comportamento clínico mais agressivo e um maior risco de recidiva, motivo pelo qual beneficiam da avaliação completa de margens.^{10,12,13} Mais ainda, estas são zonas anatomicamente complexas, quer em relação à abordagem cirúrgica quer em relação à manutenção da função e estética das estruturas nelas contidas. Estes casos beneficiam da CMM por permitir margens mais reduzidas e maior poupança dos tecidos, diminuindo a complexidade da reconstrução e o impacto cosmético das cicatrizes.¹³⁻¹⁵ A CMM também é utilizada no tratamento de CECc noutras localizações, como couro cabeludo ou as bochechas, nestes casos mais pela avaliação completa das margens no próprio dia da intervenção do que pela capacidade de preservação dos tecidos.¹⁵

As dimensões do tumor são fator de risco de recorrência e metastização do CECc, sendo que a literatura mais atual aponta para um risco superior para as lesões com mais de 20 mm.^{9,13,14,16} A NCCN estratifica lesões localizadas em zonas corporais de risco baixo (tronco e extremidades) como CECc de alto de risco caso as suas dimensões sejam superiores a 20 mm. Quando localizadas em zonas corporais de risco alto, são estratificadas como CECc de risco alto, independentemente da dimensão ser superior a 20 mm. Por outro lado, dimensões superiores a 40 mm classificam a lesão como CECc de risco muito alto, independentemente da localização, por se associarem a um aumento significativo da mortalidade específica por CECc.⁹ Em regra, quanto maiores as dimensões dos tumores, maior o risco de recorrência e metastização, e mais adequados se tornam para tratamento com CMM.¹³

O CECc apresenta uma maior probabilidade de recorrência e metastização quando se deteta a presença de padrões de crescimento rápido com pobre diferenciação histológica e subtipos histológicos mais agressivos, casos em que a CMM está indicada.^{3,4,9} O CECc desmoplásico caracteriza-se por apresentar uma proporção elevada de estroma com presença de pequenas fileiras de células tumorais, com padrão de crescimento infiltrativo e com tendência para invasão perineural e linfovascular.^{4,9} Este subtipo histológico de risco elevado estratifica as lesões como CECc de risco muito alto, segundo as *guidelines* da NCCN.⁴ CECc adenoescamoso, metaplásico, acantolítico são outros subtipos histológicos agressivos que, apesar de raros, são considerados pela NCCN como CECc de risco alto.^{10,13}

De acordo com dados de vários estudos, a probabilidade de recorrência e metastização aumenta com a profundidade de invasão do tumor.^{4,7,9} Os CECc com profundidade de invasão igual ou superior a 2 mm ou nível de Clark IV ou V, que corresponde à invasão da derme reticular profunda ou do tecido celular subcutâneo, respetivamente, são considerados tumores de risco alto e por essa razão devem ser abordados de preferência com CMM.^{10,13,14} As *guidelines* da NCCN consideram valores de profundidade de invasão superior a 6 mm ou invasão do tecido celular subcutâneo como critérios para estratificar as lesões como CECc de risco alto.⁹

Outra característica patológica que quando presente aumenta o risco de recorrência e metastização, condicionando um pior prognóstico com aumento da mortalidade, é a invasão perineural.^{3,9,10} Apesar de rara, ocorre mais frequentemente e de forma mais agressiva no CECc do que no CBC e surge mais nos tumores recorrentes, de grandes dimensões, em subtipos histológicos mais agressivos e com extensão subclínica, o que frequentemente exige um maior número de ciclos de CMM para eliminar a doença perineural.^{9,12} Nem sempre surgem sinais clínicos de envolvimento neurológico sensitivo ou motor, mas na presença de sintomatologia como dor, parestesias, anestesia, paralisia facial e alterações visuais, o tumor deve ser considerado como CECc de risco alto com indicação para abordagem preferencial com CMM pela sua capacidade de detetar e eliminar a doença perineural.^{9,10,13,14} As *guidelines* da NCCN consideram a presença de células tumorais dentro da bainha nervosa de um nervo profundo à derme ou com dimensão de pelo menos 0,1 mm como critérios para estratificar as lesões como CECc de risco alto.⁹

A CMM é uma opção de tratamento adequada para o CECc recorrente ou com excisão incompleta e em doentes com características específicas, nomeadamente nos casos de CECc em doentes imunodeprimidos, com história prévia de neoplasias malignas ou de transplante de órgãos sólidos ou com doenças hereditárias que predisponham o desenvolvimento destes tumores.^{4,7,9} É também uma opção de tratamento em casos de CECc que se desenvolvem em áreas de inflamação crónica, cicatrizes e úlceras crónicas ou expostas a radiação prévia.¹⁰

As *guidelines* da NCCN recomendam a utilização da CMM (ou PDEMA) para o tratamento de CECc primário de risco baixo e risco alto e estabelecem esta técnica como o tratamento de eleição para o CECc primário de risco muito alto. Adicionalmente, recomendam a CMM (ou PDEMA) quando são obtidas margens positivas após ECC, independentemente do risco do tumor.⁹ As *guidelines* da EADO recomendam a utilização da CMM para o tratamento de CECc primário de risco alto.⁴ Na Tab. 2 encontram-se sumarizadas as recomendações da NCCN e da EADO quanto à abordagem cirúrgica do CECc.

Tabela 2 – Recomendações quanto à abordagem cirúrgica do carcinoma espinocelular cutâneo (CECc).

Guidelines	Recomendações
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁹	<p>CECc de risco baixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Curetagem e eletrodisecação</u>: para lesões mais pequenas, que não ultrapassem a derme. Considerar outros métodos em áreas com pelos terminais (couro cabeludo, barba, região púbica e axilar). • <u>ECC com margens de 4-6 mm e avaliação de margens pós-operatória</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Se margens positivas: CMM (ou PDEMA) ou reexcisão com ECC, se clinicamente exequível. • Se margens negativas: <i>follow-up</i>. • <u>CMM (ou PDEMA)</u>: como opções alternativas. • <u>Em casos não operáveis</u>: considerar RT. <p>CECc de risco alto ou muito alto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>CMM (ou PDEMA)</u>: opção preferida para os CECc de risco muito alto. <ul style="list-style-type: none"> • Se margens positivas: avaliação multidisciplinar para ponderar reexcisão ou RT ± TS. TS se RT curativa não for viável • Se margens negativas: Se invasão perineural extensa ou outros fatores de risco alto, avaliação multidisciplinar e considerar RT adjuvante. • <u>ECC com margens alargadas e avaliação de margens pós-operatória</u>: se outros métodos indisponíveis. As margens devem ser definidas consoante a avaliação de fatores de risco e das características do doente e do tumor. <ul style="list-style-type: none"> • Se margens positivas: CMM (ou PDEMA) ou reexcisão com ECC, se outros métodos indisponíveis. • Se margens positivas após 2ª linha de tratamento e reexcisão não exequível: considerar avaliação multidisciplinar para ponderar RT ± TS. TS se RT curativa não for viável. • Se margens negativas: Se invasão perineural extensa ou outros fatores de risco alto, avaliação multidisciplinar e considerar RT adjuvante. • <u>Em casos não operáveis</u>: considerar RT ± TS. TS se RT curativa não for viável.
European Association of Dermato-Oncology (EADO)^{3,4}	<ul style="list-style-type: none"> • O objetivo da cirurgia é a excisão completa (R0) com avaliação histológica das margens periférica e profunda. • CECc de risco alto: ECC com margens de 5 mm. • CECc de risco alto: ECC com margens entre 6 a 10 mm, consoante a avaliação de fatores de risco e das características do doente e do tumor, ou CMM. • Se exequível, deve-se proceder à reexcisão sempre que as margens forem positivas.

ECC=excisão cirúrgica convencional; CMM=cirurgia micrográfica de Mohs; PDEMA=excisão com avaliação completa das margens periférica e profunda; RT=radioterapia; TS=terapia sistémica.

3.2.4 Contraindicações

Apesar de ser uma técnica válida para o tratamento da grande maioria dos CECc, a CMM pode não ser a opção mais adequada em algumas situações.

Não estão descritas contraindicações absolutas à CMM em doentes considerados cirurgicamente aptos. Doentes com patologia cardíaca ou pulmonar grave podem não ser bons candidatos para CMM, pelo maior risco de complicações intra e pós-operatórias. A eficácia da CMM (e de outros métodos cirúrgicos) está dependente do um padrão de crescimento tumoral contínuo, sendo que a presença de áreas de crescimento tumoral descontínuo aumenta a possibilidade de falsos negativos à avaliação das margens cirúrgicas. Assim, a presença de tumores descontínuos pode ser considerada uma contraindicação relativa à CMM.¹⁸

No estudo prospetivo de Ruiz-Salas *et al.*¹⁹ foram descritas as razões de exclusão para CMM após a avaliação pré-operatória de 85 doentes, e as alternativas de tratamento utilizadas. Dos doentes excluídos, 67 tinham CBC (78,8%) e 12 tinham CECc (14,1%). As principais razões de exclusão encontradas foram: presença de contraindicação médica (27,1%), tumores de risco baixo (18,8%) e tumores de grandes dimensões com invasão óssea, da órbita ou perineural (15,3%). Na maioria destes doentes optou-se por outras abordagens terapêuticas: 29 foram submetidos a ECC (34,1%) e 24 foram submetidos a RT (28,3%).¹⁹

3.2.5 Complicações

A CMM é um procedimento bastante seguro, normalmente realizado em regime ambulatorio, sob anestesia local, em ambiente não estéril.^{10,13,14} A taxa de complicações da CMM é muito reduzida (0,7-1,7%) e a ocorrência de eventos graves ou morte resultante desta intervenção é extremamente rara.^{10,12}

Os doentes com sintomas de ansiedade na fase pré-operatória beneficiam da administração oral de fármacos ansiolíticos como o alprazolam, não apresentando efeitos negativos clinicamente significativos.¹²

A complicação intraoperatória mais frequente é a hemorragia, mas o seu controlo é geralmente simples, sendo raros os casos graves que precisam de transfusões sanguíneas ou cirurgia adicional.¹⁰ Os doentes que tomam anticoagulantes, particularmente varfarina e clopidogrel, beneficiam da aplicação de pensos compressivos e de uma correta hemóstase intraoperatória para a redução do risco hemorrágico.¹⁴ Nos doentes que tomam varfarina, o tempo de protrombina e INR (international normalized ratio) devem ser pedidos uma semana

antes da intervenção, sendo que a CMM não deve ser realizada na presença de valores supratrapêuticos.¹²⁻¹⁴ Destacam-se outros riscos intraoperatórios como a dor, lesões iatrogênicas de nervos ou outros tecidos e reações alérgicas.^{12,13} É importante inquirir sobre o histórico de reações alérgicas, especialmente aos fármacos anestésicos e antibióticos usados na CMM bem como reações prévias ao látex ou outros artigos médicos.¹²

As complicações pós-operatórias, quando ocorrem, resultam mais frequentemente da reconstrução cirúrgica do que da própria CMM. Estes riscos vão desde a infecção, hemorragia e formação de hematoma até à deiscência da sutura, dor prolongada, necrose de tecidos e cicatrização espessa e elevada com mau resultado cosmético.¹² A ocorrência destes eventos pode ser minimizada assegurando os cuidados de assepsia e com técnica cirúrgica e hemóstase minuciosa. A maioria dos cirurgiões opta por uma abordagem limpa, estando demonstrado que a utilização de luvas limpas não altera a taxa de infecção nesta cirurgia.^{12,13} A generalidade dos doentes submetidos a CMM não necessita de antibioterapia profilática pré ou pós-operatória. No entanto, esta pode estar recomendada em circunstâncias específicas, por exemplo, em doentes com próteses valvulares para profilaxia de endocardite bacteriana ou em doentes com CECc em zonas com maior risco de infecção, por exemplo, abaixo do nível dos joelhos.¹²⁻¹⁴ Na fase pós-operatória, os doentes reportam tipicamente baixos níveis de dor com elevado grau de satisfação relativamente à gestão da dor.¹⁴

Eventuais erros técnicos no processamento das amostras podem interferir na análise das margens ao microscópio.^{13,14,18} A amostra deve ser congelada rapidamente para evitar o aparecimento de artefactos por cristais de gelo. Outros artefactos podem surgir por erros durante a preparação da peça, quer por coloração ou mapeamento incorretos ou pela possibilidade de se soltar um fragmento de tecido tumoral para zonas de tecido saudável.^{12,14} A máxima atenção e cuidado durante todos os passos da CMM é fundamental para proteger os doentes da recidiva.¹²⁻¹⁴

3.2.6 Eficácia e Recorrência

De todas as opções cirúrgicas e não-cirúrgicas disponíveis, a CMM é a que apresenta maior eficácia no tratamento do CECc, independentemente da localização, tamanho e das características patológicas do tumor.^{9,12} Após cinco anos de *follow-up*, a CMM apresenta taxas de cura que variam entre 92 e 99% para CECc primário e de 90% para CECc recorrente.^{14,17}

Rowe *et al.*²⁰ verificaram que a eficácia da CMM varia de acordo com as dimensões do tumor, sendo que a partir dos 2 cm a taxa de cura diminui de 98,1% para 74,8%. No mesmo estudo verificou-se que o grau de diferenciação do tumor também faz variar a eficácia desta técnica, sendo que na presença de lesões mal diferenciadas a taxa de cura diminui de 97%

para 67,4%. Por outro lado, constataram que independentemente das dimensões e diferenciação do tumor a taxa de cura da CMM foi superior à de outros métodos de tratamento (curetagem e eletrodissecação, ECC e RT).

Ainda não estão publicados quaisquer ensaios clínicos randomizados que permitam avaliar a recorrência após CMM, comparando-a com outras opções de tratamento. Os estudos observacionais até agora publicados indicam que as taxas de recorrência local e de metastização de CECc primário submetido a CMM variam entre 1,2% a 4,1% e 0% a 6,3%, respectivamente, sendo que esta técnica apresenta uma taxa de recorrência menor comparativamente à das restantes modalidades disponíveis para o tratamento de CECc.^{9,20-24} Relativamente ao CECc recorrente submetido a CMM, as taxas de recorrência local e de metastização variam entre 5,9% a 7,7% e 0% a 10%, respectivamente.⁹

Através de uma revisão sistemática e meta-análise da literatura publicada entre 1940 e 1992, Rowe *et al.*²⁰ reportaram uma taxa de recorrência local a longo prazo (≥ 5 anos) após CMM de 3,1% para o CECc primário e de 10% para o CECc recorrente. Comparativamente, a curetagem e eletrodissecação, ECC e RT apresentaram uma taxa de recorrência local cumulativa a longo prazo de 7,9% para o CECc primário. Nos casos de CECc primário do pavilhão auricular as 3 modalidades juntas apresentaram uma taxa de recorrência local de 18,7%, contrastando com 5,3% após CMM. Nos casos de CECc primário labial a taxa de recorrência local das 3 modalidades foi de 10,5%, em comparação com 2,3% após CMM.

Num estudo prospetivo multicêntrico conduzido por Tscheter *et al.*²¹, para avaliação das características de alto risco e dos resultados obtidos em 637 doentes com 745 CECc tratados com CMM, verificou-se uma sobrevida livre de doença aos 5 anos de 99,4%, com uma sobrevida total aos 5 anos de 78,8%. Nesta investigação a taxa de recorrência local, de metástases ganglionares e à distância foi de 1,6%, 0,7% e 0,2% respectivamente. Verificou-se uma sobrevida livre de recorrência local e de metástases ganglionares de 99,3 e 99,2%, respectivamente, com uma sobrevida livre de recorrência a 5 anos de 98,5%.

Marrazzo *et al.*²² conduziram um estudo retrospectivo de forma a avaliar os resultados obtidos em 647 CECc de risco alto submetidos a tratamento isolado com CMM e determinar que características clínicas poderiam prever esses mesmos resultados. Com um período de *follow-up* médio de 36 meses, o estudo revelou uma taxa de recorrência local, de metástases ganglionares e à distância de 2,9%, 4,8% e 1,1%, respectivamente. A taxa de mortalidade específica por CECc foi de 1,1%.

Com o mesmo objetivo, Matsumoto *et al.*²³ publicaram uma análise retrospectiva de 882 casos de CECc de risco alto em 715 doentes tratados apenas com CMM, onde reportam uma taxa de recorrência local de 2,5%, durante um período *follow-up* de aproximadamente 2,4

anos. Adicionalmente, a taxa de mortalidade específica por CECc foi de 0,57%, sendo que 1.9% dos doentes desenvolveram doença metastática.

A imunossupressão^{20,23}, invasão perineural^{20,23}, má diferenciação histológica^{20,22,23}, profundidade/extensão ao tecido celular subcutâneo²⁰⁻²² são reportados como fatores preditores de mau prognóstico após CMM, com aumento da taxa de recorrência, metastização e mortalidade. Maior extensão subclínica e maior número de ciclos de CMM necessários para excisão completa R0 são também fatores de risco para a recorrência.⁹ Adicionalmente, a investigação de Oh *et al.*²⁴ identificou a história de transplante de órgãos sólidos, antecedentes de outras neoplasias, diabetes mellitus e crioterapia prévia como fatores que aumentam o risco de recorrência em doentes asiáticos com CECc submetidos a CMM. Dimensões superiores a 20 mm, nível de Clark III-V, pobre diferenciação histológica, localização em áreas de radiação prévia, invasão perineural e acantólise são fatores que aumentam o risco de metastização de CECc submetido a CMM.⁹

3.3 Cirurgia micrográfica de Mohs *versus* excisão cirúrgica convencional

3.3.1 Eficácia

Ao longo dos anos, a CMM tem sido uma opção cirúrgica utilizada para tratar vários tipos de neoplasias cutâneas, incluindo o CECc, com melhores resultados que as restantes opções de tratamento.^{10,17,20} Tanto o CECc primário como o CECc recorrente foram tratados com sucesso com a ECC e CMM, mas a recorrência local ocorre menos frequentemente quando os doentes são submetidos a CMM, que por ser uma técnica com maior precisão alcança taxas de cura superiores em comparação com a ECC.¹⁷

Após cinco anos de *follow-up*, a ECC apresenta taxas de cura que variam entre 92 e 95% para CECc primário (*versus* 92-99% com CMM) e de 76% para CECc recorrente (*versus* 92-95% com CMM).^{14,17} À medida que o número e a gravidade dos fatores de risco aumentam, a eficácia da ECC diminui em comparação com a CMM.¹⁶

Relativamente ao CECc de risco baixo, para lesões menores que 20 mm, uma margem de 4 mm é suficiente para obter margens histológicas negativas em mais de 95% dos casos; para lesões maiores que 20 mm é possível obter estes mesmos resultados com uma margem de 6 mm.^{9,16} Já quanto ao CECc de risco alto, uma margem clínica de 4 mm é geralmente suficiente para lesões menores que 10 mm, enquanto que lesões maiores, de 10 a 19 mm, requerem uma margem de 6 mm, e para as lesões acima dos 20 mm, uma margem de 9 mm é recomendada.^{8,10,16} No entanto a NCCN não recomenda que se definam margens fixas para o CECc de risco alto, mas sim que estas sejam alargadas conforme as características específicas do tumor e do doente.⁹

A evidência presente em estudos observacionais aponta para taxas de recorrência e de metastização na ordem dos 0% até aos 14% (a maioria não ultrapassa os 6%) em doentes com CECc submetidos a ECC.^{9,15,20,25,26} Raramente ocorre metastização à distância, e as taxas de metastização ganglionar registadas são altamente variáveis.⁹

Quanto ao tratamento de CECc primário com ECC, Rowe *et al.*²⁰ constataram uma taxa de recorrência local a curto (< 5 anos) e a longo prazo (≥ 5 anos) de 5,7% e 8,1%, respetivamente. Quanto ao tratamento de CECc recorrente, as mesmas taxas foram de 17,3% e 23,3% para a ECC. Comparativamente, a taxa de recorrência local a longo prazo da CMM foi 3,1% para o CECc primário e de 10% para o CECc recorrente. Para as lesões maiores que 20 mm, a taxa de recorrência da ECC e da CMM foi de 41,7% e 25,2%, respetivamente. Para lesões histologicamente mal diferenciadas a taxa de recorrência da ECC e da CMM foi de 53,6% e 32,6%, respetivamente.

O mesmo estudo comparou as duas técnicas quanto ao tratamento de CECc com presença de invasão perineural: a ECC apresentou uma taxa de recorrência local de 47,2%, enquanto que a mesma foi de 0% para a CMM. A taxa de metastização a curto prazo também foi significativamente maior na ECC (47,3%), em comparação com a CMM (8,3%).²⁰

Através de um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico envolvendo 579 doentes com 672 CECc, van Lee *et al.*²⁵ avaliaram o risco de recorrência do CECc da cabeça e pescoço submetido a CMM (380 casos, com *follow-up* médio de 4,9 anos) e ECC (292 casos, com *follow-up* médio de 5,7 anos). Em comparação com ECC, a CMM demonstrou ter uma taxa de recorrência significativamente menor (3,0% *versus* 8,0%). Adicionalmente, foi feita uma análise dos resultados ajustados para a dimensão e profundidade dos tumores, que demonstrou que o grupo submetido a CMM apresentou um risco de recorrência três vezes menor do que o grupo submetido a ECC.

Do mesmo modo, Xiong *et al.*²⁶ compararam os resultados obtidos após o tratamento de 366 CECc no estadió T2a do sistema BWH (tumores de risco intermédio, que apresentam uma única característica de alto risco), submetidos à CMM (240) ou ECC (126), e constataram que, após um período de *follow-up* médio de 2,8 anos, a CMM apresentou uma taxa de recorrência significativamente menor em comparação com a ECC (1,2% *versus* 4,0%). Neste estudo a ECC, localização em zonas de risco alto na cabeça e pescoço, baixa diferenciação histológica e imunossupressão foram associados a um aumento do risco de recorrência e da mortalidade específica por CECc.

3.3.2 Segurança

Como descrito anteriormente, a CMM é uma técnica cirúrgica segura que acarreta um risco reduzido de complicações, sendo que a maioria ocorre por problemas com a hemóstase.¹⁰

A ECC é uma técnica cirúrgica segura que acarreta um risco baixo de infeção e formação de hematomas.¹⁰ Com esta técnica podem passar dias entre o momento da excisão e os resultados da análise patológica. Se houver margens positivas, o doente tem de regressar novamente para reexcisão. Enquanto não forem obtidas margens negativas não se pode avançar com a reconstrução do defeito cirúrgico.^{12,16} Em comparação, a CMM permite a reconstrução no próprio dia ou no dia seguinte à excisão tumoral. Para além disto, as suas margens mais pequenas minimizam a quantidade de tecido removido, assegurando um processo de cicatrização mais rápido e menor impacto funcional.^{10,16,27,28}

A ECC pode ser uma opção mais adequada e segura em algumas lesões de dimensões muito grandes, uma vez que implicariam várias horas para concluir a CMM.¹⁶ Por

outro lado, a utilização de anestesia local pode não ser a melhor opção para a abordagem cirúrgica de lesões extremamente profundas e em doentes muito ansiosos.^{14,16}

Não foram encontrados estudos que comparassem diretamente a CMM e ECC quanto à segurança e complicações pós-operatórias aquando da sua aplicação no tratamento de CECc. Estudos semelhantes, mas relativos ao tratamento de CBC, não encontraram qualquer distinção nas complicações pós-operatórias entre CMM e ECC, nos tumores primários. No tratamento de tumores recorrentes ocorreram mais complicações após ECC do que após CMM.²⁸

3.3.3 Preservação dos tecidos

Para além da excisão completa do tumor, a preservação dos tecidos saudáveis e manutenção da sua função e estética é outro dos objetivos principais da abordagem cirúrgica do CECc, especialmente quando se tratam lesões em zonas mais sensíveis como a face e o pescoço dos doentes.^{14,27}

São escassos os estudos relativos à capacidade de preservação dos tecidos da CMM, especificamente aquando da sua aplicação no tratamento de CECc. Comparando-a com a ECC, a CMM é uma abordagem que requer margens cirúrgicas menores, logo mais poupadora de tecidos saudáveis, condicionando cicatrizes com um menor impacto estético, sendo especialmente vantajosa em zonas com quantidades limitadas de tecido saudável. Apresenta também a vantagem de permitir a reconstrução da ferida cirúrgica no próprio dia da intervenção, favorecendo o processo de cicatrização e de manutenção da função dos tecidos.^{10,27} Apesar de eficaz na excisão do tumor, a ECC comporta um maior risco de remover tecidos saudáveis à sua volta por ter margens de segurança que variam consoante as dimensões e a localização das lesões.

Correa *et al.*²⁷ quantificaram a capacidade de preservação de tecidos da CMM, comparando-a com a ECC, quando aplicadas no tratamento de CECc. Neste estudo descritivo bidirecional, envolvendo 72 doentes submetidos a CMM, foram comparadas as áreas da ferida cirúrgica com as áreas estimadas da ferida cirúrgica caso estes fossem submetidos a ECC. De um total de 94 casos de CECc, 17 (18,1%) lesões foram consideradas de risco baixo e 77 de risco alto (81,9%). Para o cálculo da área estimada da ECC, foram consideradas margens de segurança de 4mm para as lesões de risco baixo e margens de 10mm para as lesões de risco alto. Quanto ao CECc de risco baixo, a área média dos tumores foi de 0,94 cm², a área média da ferida da CMM foi de 3,11 cm² e área estimada média da ECC foi de 2,83 cm². Constatou-se que 1 em cada 4 destes casos teriam margens positivas se fossem submetidos à ECC com margens de 4mm. Quanto ao CECc de risco alto, a área média dos tumores foi

de 1,76 cm², a área média da ferida da CMM foi de 4,15 cm² e área estimada média da ECC foi de 9,62 cm². No total, a área média dos tumores foi de 1,41 cm², a área média da ferida da CMM foi de 4,12 cm² e área estimada média da ECC foi de 8,36 cm². Constatou-se que 11 casos, dos quais 3 de risco alto, teriam margens positivas caso fossem submetidos à ECC em detrimento da CMM. Na globalidade, a CMM apresentou uma capacidade de preservação dos tecidos de 52% em comparação com a ECC. Quando considerados apenas os CECc de risco alto este valor sobe até 59%. A preservação dos tecidos obtida pela CMM foi superior em lesões < 1 cm² (69%) do que em lesões > 1 cm² (33%).

Num estudo de coorte retrospectivo, van Lee *et al.*²⁵ verificaram que foi mais frequente obter defeitos cirúrgicos ≤ 2 cm quando se utilizou a CMM (60%) para tratar CECc, em comparação com a ECC (32%), sendo de destacar que dos 380 CECc tratados com CMM, 126 (33%) tinham dimensões > 2 cm, enquanto que dos 292 CECc tratados com ECC, apenas 18 (6%) tinham dimensões > 2 cm.

De acordo com outros estudos realizados em doentes com CBC, a CMM apresenta uma capacidade de preservação dos tecidos saudáveis significativamente superior à ECC com margens padronizadas, permitindo reduzir a área da ferida cirúrgica em mais de 40%.^{14,27}

3.3.4 Custos, relação custo-efetividade e qualidade de vida

A compreensão dos custos e resultados dos métodos de tratamento do CECc é cada vez mais importante à medida que os sistemas de saúde trabalham no sentido de promover tratamentos eficazes, quer na cura da doença quer na melhoria da qualidade de vida dos doentes, e com menor impacto nas suas despesas totais.^{17,29} Tanto a relação custo-efetividade do tratamento como a qualidade de vida do doente podem ser significativamente afetadas pela estratégia cirúrgica escolhida. A CMM e ECC são duas das alternativas mais eficazes e menos dispendiosas no tratamento do CECc.¹⁰

A CMM requer mais tempo, recursos materiais e profissionais certificados para a sua execução. Estes fatores acentuam os custos iniciais desta técnica, criando a noção de que, numa primeira análise, a CMM seja um método mais caro do que a ECC.^{4,29} Por outro lado, a elevada taxa de eficácia e baixa taxa de recorrência da CMM oferecem vantagens económicas se considerarmos o maior risco de excisão incompleta da ECC, o que acarreta despesas adicionais com reexcisões e com o tratamento das recidivas. Na CMM o cirurgião desempenha igualmente o papel de patologista, subtraindo outro custo adicional da ECC.^{10,13,16} Em algumas investigações, a CMM apresenta custos totais mais baixos do que ECC e, em média, a diferença dos custos das duas técnicas não ultrapassa os 15%.^{10,17}

Não há muitos estudos de custo-efetividade relativos à utilização da CMM no tratamento de CECc. Udkoff *et al.*³⁰ conduziram uma análise de custo-efetividade, que estabeleceu que a CMM é mais custo-eficaz, assegura melhor qualidade de vida e é também menos dispendiosa do que a ECC, relativamente ao tratamento de CECc T2a, segundo o estadiamento BWH. Os autores compararam as duas intervenções quanto aos custos, em dólares americanos, e efetividade, em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs - *Quality Adjusted Life Years*) e calcularam a razão de custo-efetividade incremental (ICER - *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), isto é, a razão entre a diferença dos custos e a diferença da efetividade das duas intervenções. Durante um período de 5 anos, o custo médio estimado por doente submetido a CMM ou a ECC, foi de 4365,57 \$ e 4699,41 \$, respetivamente. A efetividade total nos doentes submetidos a CMM ou a ECC, foi de 3,776 QALYs e 3,733 QALYs, respetivamente. A ICER entre as duas intervenções foi de -7822,19 \$. Tendo em conta os resultados, os autores estimaram que a utilização da CMM no tratamento de CECc T2a (BWH), em detrimento da ECC, teria um impacto económico anual nos Estados Unidos da América de aproximadamente 200 milhões de dólares e mais de 25 mil QALYs.

O impacto na qualidade de vida é, sem dúvida, um aspeto importante a considerar quando se avaliam os prós e contras de duas intervenções cirúrgicas. No estudo retrospectivo conduzido por Sanchez *et al.*³¹ envolvendo 238 doentes com CCNM submetidos a CMM (208, dos quais 59 com CECc) ou ECC (30, dos quais 24 com CECc), comparou-se o impacto das duas técnicas na qualidade de vida através do inquérito *The Skin Cancer Index* (SCI). Este é instrumento específico para avaliar o impacto na qualidade de vida de doentes com CCNM ao nível dos domínios social, emocional e da aparência, permitindo calcular uma pontuação total, entre 15-75, sendo que pontuações mais altas refletem melhor qualidade de vida. Os inquéritos foram preenchidos antes da cirurgia e duas semanas após o tratamento. Nos doentes submetidos a CMM, a pontuação total do SCI (60,5 *versus* 62,8) e dos 3 domínios aumentou após o tratamento, demonstrando melhoria significativa da qualidade de vida. Nos doentes submetidos a ECC, não se verificou uma diferença na pontuação total do SCI (65,1 *versus* 65,1) e dos domínios emocional e aparência, sendo que se verificou uma diminuição ligeira da pontuação no domínio social, não se demonstrado melhoria significativa da qualidade de vida.

4. Discussão e conclusão

Enquanto que a ECC continua a ser a abordagem mais comum no tratamento cirúrgico de CECc, a CMM é uma técnica cirúrgica especializada que surgiu como uma alternativa inovadora, altamente eficaz e com impacto positivo no prognóstico desta doença. A técnica evoluiu desde a sua origem, mantendo a avaliação completa das margens periférica e profunda como a sua característica basilar.

A estratificação de risco do tumor e a avaliação cuidada e individualizada das características do doente são fundamentais para orientar qual a abordagem cirúrgica mais adequada em cada caso, tendo em consideração as vantagens e desvantagens de cada opção.

Em suma, as principais indicações da CMM incluem: 1) tratamento de CECc com características de alto risco: tumores localizados em zonas anatómicas de risco elevado, de grandes dimensões, recorrentes, com bordos mal definidos, invasão tumoral profunda, com padrão de crescimento rápido, histologicamente agressivos e pouco diferenciados e com invasão perineural ou 2) tratamento de CECc após confirmação de excisão incompleta ou 3) tratamento de CECc em grupos de doentes específicos: imunodeprimidos, antecedentes de neoplasias malignas, transplante de órgãos sólidos ou doenças hereditárias.

Não há contraindicações absolutas à CMM em doentes cirurgicamente aptos. Os tumores descontínuos ou antecedentes de condições médicas graves podem ser consideradas como contraindicações relativas.

A maioria da evidência atual sobre o papel da CMM no tratamento do CECc provém de estudos observacionais, sobretudo de natureza retrospectiva, sendo que ainda não se encontram publicados resultados de ensaios clínicos controlados e randomizados, o que limita o peso das conclusões que possam ser retiradas dos estudos incluídos nesta revisão. É essencial notar que, dentro da janela temporal definida neste trabalho, o número de estudos de alta qualidade sobre esta temática é reduzido, sendo que muitos dos estudos encontrados careciam de grupos de controlo ou envolviam amostras muito variáveis, aumentando substancialmente a possibilidade de enviesamento dos resultados. Também é de realçar que a evidência presente nos artigos selecionados resulta exclusivamente de estudos realizados apenas em países desenvolvidos.

Com base na evidência disponível, a CMM aparenta ser, de todas as opções de tratamento para CECc primário e recorrente, incluindo a ECC, a mais eficaz e com a menor taxa de recorrência a curto e a longo prazo. No entanto, a eficácia e recorrência da CMM variam de acordo com as dimensões e grau de diferenciação do tumor e a presença de outras

características de alto risco como a invasão perineural. Possíveis erros técnicos durante o processamento das amostras podem interferir na análise das margens ao microscópio, o que também pode afetar a eficácia do procedimento.

Em termos de segurança, tanto a CMM como a ECC são procedimentos geralmente seguros que comportam um baixo risco de complicações, semelhantes entre as duas técnicas, mas não existem estudos que as comparem diretamente quanto à sua aplicação no tratamento de CECc.

Em relação à preservação dos tecidos saudáveis, esta é outra questão que indubitavelmente requer mais investigação dada a escassez de estudos relativos à aplicação da CMM no tratamento de CECc. Segundo a literatura, esta é uma opção mais adequada do que a ECC, fruto das suas margens cirúrgicas reduzidas e da reconstrução no próprio dia, assegurando uma melhor cicatrização e menor impacto estético e funcional.

Para além de eficazes no tratamento do CECc, a CMM e a ECC são das alternativas menos dispendiosas, e no geral os seus custos totais não são muito discrepantes. O número de estudos de custo-efetividade da CMM é diminuto, sendo que apesar de ser mais morosa e requerer mais meios humanos e materiais, a longo prazo a CMM aparenta ser uma técnica mais custo-efetiva do que a ECC e com impacto positivo na qualidade de vida dos doentes, por assegurar a excisão completa com um risco de recorrência inferior ao dos outros métodos de tratamento, eliminando custos com reexcisões e tratamento das recidivas.

Por conseguinte, reforça-se a necessidade de mais investigação e especialmente de ensaios clínicos controlados e randomizados que demonstrem e comparem a eficácia, segurança, preservação dos tecidos, custos e impacto na qualidade de vida da CMM com as outras opções de tratamento cirúrgico, principalmente com a ECC, tendo como objetivo definir com maior robustez as indicações para a utilização de cada uma das opções de tratamento disponíveis.

Por fim, concluo que a CMM desempenha um papel decisivo no tratamento eficaz do CECc graças às suas vantagens, nomeadamente, a capacidade de remover completamente os tumores, com avaliação intraoperatória completa das margens em vez de utilizar margens padronizadas como na ECC. Isso resulta em menor recorrência, além de maximizar a preservação da função e da estética dos tecidos saudáveis, melhorando a qualidade de vida e a satisfação dos doentes.

Agradecimentos

Gostaria de expressar os meus mais sinceros agradecimentos:

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira, pela orientação científica, pelo incentivo, pela disponibilidade constante e por todo o conhecimento compartilhado ao longo da realização deste trabalho.

À minha família, em especial ao meu pai, mãe, irmã e avós, pelo amor, presença e apoio incondicionais ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, e em especial à Beatriz, pela partilha, risos e memórias inesquecíveis, que foram essenciais para manter uma perspetiva positiva durante os momentos mais desafiadores.

Anexos

Anexo I – Equação de pesquisa nas bases de dados bibliográficas

Base de dados	Equação de pesquisa
PubMed/MEDLINE	("Mohs Surgery"[Mesh] OR "Mohs micrographic surgery"[Title/Abstract] OR "Mohs surgery"[Title/Abstract]) AND (("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] AND (skin[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract])) OR "cutaneous squamous cell carcinoma"[Title/Abstract] OR "skin squamous cell carcinoma"[Title/Abstract]) AND (("2013/01/01 00:00":"2022/01/11 00:00"[Date - Publication]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))

Referências

1. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8).
2. Cives M, Mannavola F, Lospalluti L, et al. Non-Melanoma Skin Cancers: Biological and Clinical Features. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15).
3. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer.* 2020;128:60-82.
4. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer.* 2020;128:83-102.
5. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):237-247.
6. Waldman A, Schmults C. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):1-12.
7. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(5):491-508.
8. Knackstedt TJ, Knackstedt RW, Djohan M, Djohan R, Gastman BR, Crowe DR. New Developments in the Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(3):492-504.
9. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Squamous Cell Skin Cancer, Version 2.2022. National Comprehensive Cancer Network. 2022.
10. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg.* 2015;41(11):1214-1240.
11. Dreyfuss I, Kamath P, Frech F, Hernandez L, Nouri K. Squamous cell carcinoma: 2021 updated review of treatment. *Dermatol Ther.* 2022;35(4):e15308.
12. Wong E, Axibal E, Brown M. Mohs Micrographic Surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019;27(1):15-34.
13. Mansouri B, Bicknell LM, Hill D, Walker GD, Fiala K, Housewright C. Mohs Micrographic Surgery for the Management of Cutaneous Malignancies. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017;25(3):291-301.

14. Bittner GC, Cerci FB, Kubo EM, Tolkachjov SN. Mohs micrographic surgery: a review of indications, technique, outcomes, and considerations. *An Bras Dermatol*. 2021;96(3):263-277.
15. Motley R, Arron S. Mohs micrographic surgery for cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):233-234.
16. Johnson TM, Smith NR. Mohs Surgery versus Standard Local Excision for Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg*. 2020;36(2):133-140.
17. Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, et al. Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(8):1261-1271.
18. Prickett KA, Ramsey ML. Mohs Micrographic Surgery. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Updated 2022 Jul 25; cited 2022 Nov 21] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441833/>.
19. Ruiz-Salas V, Garcés JR, Alonso-Alonso T, et al. Description of patients excluded for Mohs surgery after pre-surgical evaluation: data from the Regesmohs Spanish registry. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109(4):346-350.
20. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976-990.
21. Tschetter AJ, Campoli MR, Zitelli JA, Brodland DG. Long-term clinical outcomes of patients with invasive cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery: A 5-year, multicenter, prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):139-148.
22. Marrazzo G, Zitelli JA, Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):633-638.
23. Matsumoto A, Li JN, Matsumoto M, Pineider J, Nijhawan RI, Srivastava D. Factors predicting outcomes of patients with high-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):588-595.
24. Oh Y, Kim J, Zheng Z, Kim SK, Chung KY, Roh MR. Risk factors for recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma after Mohs micrographic surgery: A retrospective review of 237 Asian patients. *J Dermatol*. 2020;47(1):72-77.

25. van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M, et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):338-343.
26. Xiong DD, Beal BT, Varra V, et al. Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1195-1204.
27. Correa J, Pastor M, Céspedes E, Magliano J, Bazzano C. Tissue-Sparing Outcome of Mohs Micrographic Surgery in Squamous Cell Carcinomas. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(10):847-851.
28. Narayanan K, Hadid OH, Barnes EA. Mohs micrographic surgery versus surgical excision for periocular basal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):Cd007041.
29. Stern RS. Cost effectiveness of Mohs micrographic surgery. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1129-1131.
30. Udkoff J, Beal BT, Brodland DG, Knackstedt T. Cost effectiveness of intermediate-risk squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):303-311.
31. Sanchez N, Griggs J, Nanda S, et al. The Skin Cancer Index: quality-of-life outcomes of treatments for nonmelanoma skin cancer. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(5):491-493.